

Imaging Systems, Analysis Protocols, and Modelling Tools for Particle Shape Monitoring for Crystallization

Doctoral Thesis**Author(s):**

Schorsch, Stefan

Publication date:

2014

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010265226>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss. ETH no. 21937

**Imaging Systems, Analysis Protocols, and Modelling
Tools for Particle Shape Monitoring for
Crystallization**

A thesis submitted to attain the degree of
Doctor of Sciences of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by
Stefan Thomas Schorsch
Dipl.-Ing. Univ. Chemical and Biological Engineering, Friedrich Alexander
University Erlangen
born on July 2nd, 1984
citizen of Germany

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Marco Mazzotti (ETH Zurich), examiner
Prof. Dr. Manfred Morari (ETH Zurich), co-examiner

Zurich 2014

Abstract

Crystallization is one of the key unit operations in the downstream processing of pharmaceuticals and fine chemicals. During crystallization, particles are formed from solution and grow to a certain size and shape through complex and highly non-linear processes. These properties heavily influence the following production steps and even the bioavailability of the final product. Because crystals, especially for those formed from organic molecules, can appear in numerous different shapes from very compact to very elongated particles, a single one dimensional description such as could be used for a sphere (i.e. a diameter) is insufficient to capture this variety. In this work, tools to describe the shape of crystals, measurement setups to observe the evolution of single particles and ensembles of crystals while altering size and shape and modelling concepts to provide a mathematical description of these changes have been developed. In detail, the following objectives have been achieved and are presented in the following:

- Particle models to describe complex shaped crystals (generic shapes, facettted crystals, agglomerates)
- Two image analysis based setup to monitor the change in size and shape of entire populations of crystals from online measurements
- Two custom hot stage microscopy setups to observe changes of single crystals under highly controlled conditions
- A modelling framework to describe the evolution of a crystal ensemble with respect to size and shape

All of the above mentioned tools have been extensively tested in laboratory experiments to ensure that they provide a robust, accurate, and reliable platform for following research which will aim at optimizing and controlling crystal size and shape.

Zusammenfassung

Kristallisation ist eine der wichtigsten Operationen in der Aufarbeitung von Pharmazeutika und Feinchemikalien. Während eines Kristallisationsprozesses werden Partikel aus einer Lösung geformt, die dann zu einer bestimmten Grösse und Form heranwachsen können. Die dabei ablaufenden Phänomene sind oft sehr komplex und nicht-linear. Grösse und Form haben bedeutenden Einfluss auf die nachfolgenden Prozessschritte und sogar auf die Bioverfügbarkeit des Endproduktes. Weil die Kristallform, insbesondere für Partikel, die von organischen Molekülen gebildet werden, in einer erheblichen Anzahl verschiedener Formen von sehr kompakt bis sehr elongiert auftreten kann, ist eine simple Beschreibung, wie sie etwa für Kugeln ausreichend wäre (Durchmesser), nicht hinreichend, um diese Vielfalt abdecken zu können. In dieser Arbeit werden Werkzeuge zur Beschreibung von komplexen Partikeln, zur Beobachtung von Einzelkristallen und Kollektiven von Partikeln, während diese ihre Grösse und Form verändern und zur Modellierung, um eine mathematische Beschreibung dieser Veränderungen zu ermöglichen, vorgestellt. Im Detail wurden die folgenden Ziele realisiert:

- Die Entwicklung von Partikelmodellen zur Beschreibung komplexer Kristalle (generische Formen, facettierte Kristalle, Agglomerate)
- Die Konstruktion eines auf Bildanalyse basierender Messaufbau zum mitlaufenden Überwachen der Veränderung von Form und Grösse von Partikelkollektiven
- Die Konstruktion von Mikroskopieaufbauten, um die Veränderung von Form und Grösse einzelner Kristalle unter strikt kontrollierbaren Bedingungen verfolgen zu können
- Die Entwicklung von Gleichungssystemen zur mathematischen Beschreibung der Evolution von Partikelkollektiven in Bezug auf Grösse und Form zu verschiedenen Zeitpunkten

Alle Konstruktionen und Modelle wurden umfassend in Laborversuchen getestet, um sicher zu stellen, dass eine robuste, akkurate und zuverlässige Plattform für folgende Forschungsarbeiten zur Verfügung steht, mit dem Ziel, Kristallgrösse und -form zu optimieren und zu kontrollieren.